Ueber die Wirkung einiger Aldehyde der Fettsäurereihe auf das Blut.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Carl Breustedt,
approb. Arzt aus Braunschweig.

München, 1902.
Kgl. Hof- und Universitätsbuchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Ueber die Wirkung einiger Aldehyde der Fettsäurereihe auf das Blut.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Carl Breustedt,
approb. Arzt aus Braunschweig.

München, 1902.
Kgl. Hof- und Universitätsbuchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: *Herr Professor Dr. von Tappeiner.*

Dem Andenken meines Vaters.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548324_0041

Einleitung.

Unter den giftigen Substanzen, welche die Gesundheit und das Leben des Menschen bedrohen, nehmen einen nicht unwichtigen Platz die sogenannten Blutgifte ein. Unter diesem Namen fasst man bekanntlich alle jenen Stoffe zusammen, welche — ganz allgemein gesagt — das Blut unfähig machen, seiner physiologischen Aufgabe zu genügen. Diese ist nun allerdings sehr mannigfaltig, und es werden deshalb auch den Blutgiften die mannigfachsten Angriffsorte zur Verfügung stehen. Jedoch werden, wie Dittrich[1]) mit Recht sagt, „unter den Blutgiften jene in erster Reihe stehen, welche die respiratorische Funktion des Blutes schädigen", d. h. also jene Stoffe, welche die Sauerstoffzufuhr, bezw. die Kohlensäureausfuhr behindern.

Zu diesen muss man zunächst die Gifte rechnen, die durch Entwicklung von Gasblasen innerhalb der Blutbahn oder durch Gerinnungen und Thrombenbildung den Blutkreislauf stören, indem sie das Lumen der Gefässe verlegen.

Dahin gehören ferner die Säuren, die durch Herabsetzung der Alcalescenz des Blutes, dieses zu dem Kohlensäurentransport unfähig machen.

Eine weitere Gruppe bilden die Gifte, welche die roten Blutkörperchen verändern. Zum Teil besteht die Veränderung darin, dass diese Giftstoffe, unter Verdrängung des Sauerstoffs, feste chemische Verbindungen mit dem Blutfarbstoff eingehen, zum Teil aber wird die deletäre Wirkung durch Auslaugung der roten Blutkörperchen und durch Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin bedingt.

[1]) Archiv für exp. Pathologie und Pharmakologie. 29. Bd. 1892. pag. 247.

Stoffe, die in letzterer Weise wirken, sind schon in grosser Zahl bekannt. Manche von ihnen zeigen die Blutkörperchen auflösende und Methämoglobin bildende Wirkung nur im Reagensglas, während sie dieselbe im Organismus verleugnen. Das Auftreten derartiger Wirkungen in vitro ist oft ein zufälliger Befund bei irgend welchen Reaktionen, die mit den betreffenden Stoffen im Blut angestellt werden.

So wurden wir im vorigen Semester auf die Methämoglobin bildende Wirkung der Aldehyde aufmerksam. In den Toxikologien finden sich zwar kurze Bemerkungen, dass die Aldehyde zu den Methämoglobin bildenden Giften zu rechnen seien (Kobert), doch haben wir nähere Angaben darüber nicht gefunden. Es ist daher die dieser Arbeit zu Grunde gelegte Aufgabe, die bekanntesten Vertreter der Aldehydgruppe in ihrer Wirkung auf Blut experimentell zu untersuchen.

Bevor ich jedoch Mitteilung über diese Untersuchungen mache, scheint es geboten, einiges über das Wesen der Methämoglobinbildung, über die bis jetzt als Methämoglobinbildner bekannten Gifte und über die chemische und toxikologische Stellung der Aldehyde vorauszuschicken.

§ 1.

Der Entdecker des Methämoglobins, als eines dem Hämatin ähnlichen, aber mit diesem doch nicht identischen Stoffes, ist Hoppe-Seyler.[1]) 1865 gab er ihm den Namen „Methämoglobin".

Das Methämoglobin — im nachstehenden abgekürzt: Met-Hb. — entsteht aus dem Oxyhämoglobin

erstens durch oxydierende Agentien. Nach Hoppe-Seyler genügen schon ganz geringe Mengen von Ozon (O_3) oder von aktivem Sauerstoff (O_1) — entstanden durch Wasserstoff im Status nascendi bei Berührung mit indifferentem O_2 —

[1]) Centralblatt f. d. med. Wiss. 1864. Bd. 52 und 53.

zu der Umwandlung des Oxyhämoglobins in Met.-Hb. Die gleiche Wirkung haben übermangansaure und salpetersaure Salze, Amylnitrit, Natriumhypochlorit und — in pharmakologischer Beziehung besonders interessant — das Kaliumchlorat, über dessen Wirkung beim Menschen von v. Mering[1]) ausführliche Versuche angestellt worden sind. Auch durch Einwirkung geringer Säuremengen ist nach Hoppe-Seyler Met.-Hb. Bildung möglich. Diesem Einfluss der Säure ist auch eine gewisse praktische Bedeutung nicht abzusprechen, denn Kobert[2]) teilt mit, „dass in den Schleimhautgefässen eines verdauenden 0,2 %ige Salzsäure enthaltenden Magens durch Diffusion der Säure sich Met.-Hb. bildet".

Das durch Einwirkung von Säure entstehende Met.-Hb. kann nach Harnack[3]) vielleicht zweckdienlich Acidhämoglobin genannt werden; denn es ist verschieden vom gewöhnlichen Met.-Hb., da sein Absorptionsstreifen zwar bei C, aber dem Anfange des Spektrums näher, also mehr gegen Rot, gelegen ist.

Ferner hat v. Mering[4]) die Met.-Hb. bildende Wirkung des Ferricyankaliums entdeckt und zwar sollen für Oxyhämoglobinlösungen ganz geringe Mengen dieses Stoffes ausreichend sein, für intakte rote Blutkörperchen dagegen selbst die grössten nicht, auf diese wirkt es überhaupt nicht ein.

Nach Kobert ist es zu empfehlen, von diesen oxydierenden Stoffen nur möglichst geringe Mengen anzuwenden, da sonst neben Met.-Hb. auch Hämatin entsteht, welches zunächst in Lösung bleibt und die Met.-Hb.-Bildung erheblich stört.

Eine zweite Gruppe von Met.-Hb. bildenden Substanzen sind die reduzierenden Agentien. Dittrich nennt hier: den

---

[1]) Das chlorsaure Kali, seine physiologischen, toxischen und therapeutischen Wirkungen. Berlin 1885.

[2]) Über Cyanmethämoglobin. Stuttgart 1891. S. 10.

[3]) Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 16. p. 558.

[4]) Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 8. 1884. S. 186.

naszierenden Wasserstoff, Palladiumwasserstoff, Pyrogallol, Brenzkatechin, Hydrochinon und Alloxantin.

Eine dritte Gruppe bilden indifferente, weder oxydierend noch reduzierend wirkende Stoffe, z. B. Nitrobenzol, Nitroglyzerin, Antifebrin, ferner die Salze des Anilins, des Acetanilids und Acetphenetidins.

Über die Einwirkung der Salze hat Dittrich eingehende Untersuchungen angestellt. Danach ergibt sich z. B. auch das Kochsalz als starker Met.-Hb-Bildner. Dieses, in 20%iger Lösung, sowie chlor- und chromsaures Kali in kalt gesättigter Lösung, bewirken nach drei Stunden bei Zimmertemperatur sehr starke Met.-Hb.-Bildung. Ziemlich starke Met.-Hb.-Bildung erzielen antimonsaures Kali in kalt gesässigter Lösung und arseniksaures Kali in 20%iger Lösung. Nur schwache Met.-Hb.-Bildung wurde von 20%igen Lösungen von Magnesiumsulfat und Antimonsulfat erreicht.

Den die Met.-Hb.-Bildung fördernden Einfluss der Wärme (siehe unten) sah Dittrich auch bei diesen Versuchen bestätigt. So trat in einer Temperatur von 50° durch Einwirkung vorgenannter Stoffe die Met.-Hb.-Bildung bereits nach einer halben Stunde ein, und bei derselben Temperatur erwiesen sich Substanzen noch als Met.-Hb. bildend, die in der Kälte keine Wirkung gezeigt hatten, so Chlorammonium, Magnesium- und Natriumnitrat, Chlorkalium, Kalium- und Natriumsulfat, Chlorbaryum, Bromkalium, Kaliumhyperchlorat, Jodnatrium, Rhodankalium und Ammoniumtartrat. Desgleichen, aber weniger intensiv wirkend: Kaliumacetat, Ammoniumphosphat, saures schwefligsaures Natrium, Bromnatrium, Jodkalium und Kaliumnatriumtartrat.

Hier hat ferner eines Stoffes Erwähnung zu geschehen, über dessen Einwirkung auf das Blut die Ansichten noch ziemlich auseinandergehen: des Toluylendiamins $C_6 H_3 CH_3 (NH_2)_2$. Die über dessen Salze von Stadelmann, Afanas-

siew, Mohrberg und Dragendorff (cit. nach Kobert, Intox.) angestellten Untersuchungen ergaben nur in einem Punkte ein übereinstimmendes Resultat, dass nämlich im Tierkörper durch Toluylendiamin Blutfarbstoff zu Grunde gehe. Extra corpus wird diese Wirkung von Stadelmann und Mohrberg bestritten, von Afanassiew bejaht. Ausserdem aber fand Mohrberg, dass dieses Gift in den der Form nach unveränderten Blutkörperchen Met.-Hb.-Bildung hervorruft. Eine Wirkung, die durch die Untersuchungen Dragendorffs bestätigt wird.

Viertens ist für die Met.-Hb.-Bildung eine Gruppe von Ursachen, beziehungsweise von Entstehungsmöglichkeiten anzugeben, wo eine Einwirkung irgend welcher von aussen eingeführter Giftstoffe völlig auszuschliessen ist.

So genügt, nach Hoppe-Seyler, die einfache Erhitzung, um Met.-Hb.-Bildung hervorzurufen. Und zwar erfolgt, wie Dittrich sagt, die Umwandlung um so schneller, je mehr Wärme hinzutritt. Jedoch würde es, nach demselben Autor, in praxi durch blosse Erwärmung kaum gelingen, eine Oxyhämoglobinlösung vollständig (d. h. bis zum Verschwinden der Oxyhämoglobin-Streifen) in Met.-Hb.-Lösung überzuführen, da infolge der sekundär einsetzenden Spaltung des Met.-Hbs. sich schneller Hämatin bilde, als alles Oxyhämoglobin umgewandelt sei.

Zu dieser Gruppe ist ferner die von Hoppe-Seyler beobachtete Entstehung des Met.-Hbs. in Blutextravasaten, Cysten, Strumen etc. zu rechnen. Desgleichen die Met.-Hb.-Bildung in Leichenflecken, die von Kobert angegeben wird. Die Ursache der Met.-Hb.-Bildung ist in diesem Falle teils in einer Wasserverdunstung des ergossenen und der Luft ausgesetzten Blutes zu suchen, teils darin, dass nach dem Tode die Alkalescenz des Blutes mehrere Tage lang abnimmt. „Durch jede Alkalescenz-Abnahme wird aber, wie Mering gezeigt hat, der Übergang von Oxyhämoglobin in Met.-Hb. sehr er-

leichtert“ (Kobert). Besonders deutlich soll an solchen Stellen der Haut, wo die Leiche einen Epitheldefekt aufwies, wo also die Bedingungen für Verdunstung noch günstigere sind, Met.-Hb.-Bildung aufgetreten sein. Selbst im Innern der Leiche hat Kobert, besonders im Sommer, am zweiten oder dritten Tage nach dem Tode, Met.-Hb. gefunden, später jedoch sei dasselbe bei weiterschreitender Fäulnis unter Übergang in Hämoglobin wieder verschwunden.

§ 2.

Die grosse Verschiedenheit der angeführten Met.-Hb.-Bildner beweist schon zur Genüge, dass es sich bei der Überführung des Oxyhämoglobins in Met.-Hb. nicht um einen einheitlichen chemischen Prozess handeln kann. So unterscheidet Kobert zwei Sorten von Met.-Hb., ein oxydatives und ein reduktives. Ersteres entsteht auf oxydativem, letzteres auf nicht oxydativem Wege. Beide Sorten haben, nach Kobert, vielleicht dieselbe elementare Zusammensetzung, aber gegen Reagentien sollen sie ein verschiedenes Verhalten zeigen. So verschwinde das oxydative Met.-Hb. durch die bei der Fäulnis vor sich gehende Reduktion, das reduktive dagegen nicht. Letzteres könne dagegen durch gewisse oxydative Mittel beseitigt werden.

Bei anderen Autoren habe ich über diese beiden Met.-Hb.-Sorten Koberts keine Angaben gefunden, wohl aber ersehen, dass früher über die chemische Zusammensetzung des Met.-Hbs. viel gestritten worden ist. Hoppe-Seyler war der Ansicht, dass das Met.-Hb. weniger Sauerstoff enthalte, als das Oxyhämoglobin. Andere Forscher behaupteten das Gegenteil: Met.-Hb. sei das Peroxyd des Hämoglobins. Erst durch die entscheidenden Versuche von Hüfner und Otto,[1]) denen es gelang, Met.-Hb. in reiner, krystallisierter Form darzustellen, und ferner durch die Arbeiten von Hüfner und

[1]) Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. VII. 1883. p. 65.

Külz,[1]) wurde nachgewiesen, dass Met.-Hb. und Oxyhämoglobin gleichviel Sauerstoff enthalten, dass dagegen die Bindung desselben im Met.-Hb. eine bedeutend festere, als im Oxyhämoglobin sei.

Sonach ist also feststehend, dass nicht dem Sauerstoff als solchem eine entscheidende Rolle bei der Met.-Hb.-Bildung beigemessen werden kann. „Die Bildung des Met.-Hb. aus Oxyhämoglobin ist kein oxydativer Vorgang", sagt Dittrich am Schluss seiner Untersuchungen. Die Aufgabe des Sauerstoffs sei nur eine vorbereitende, indem er Hämoglobin in Oxyhämoglobin überführe. Diese Überführung ist übrigens auch nötig, wenn durch reduzierende Stoffe sich Met.-Hb. bilden soll, „kommt es nicht zur Bildung von Oxyhämoglobin, so bleibt auch das Met.-Hb. aus" (Dittrich).

§ 3.

Es ist nun noch eine Reihe von Momenten zu erwähnen, die als mehr nebensächliche die Met.-Hb.-Bildung beeinflussen. Dass mit der Konzentration des einwirkenden Agens die Wirkung wächst, erscheint selbstverständlich, ebenso dass, je länger die Einwirkung dauert, je mehr Met.-Hb. gebildet wird.

Dass höhere Temperatur die Met.-Hb.-Bildung begünstigt, d. h. die Wirkung der Met.-Hb.-Gifte verstärkt, ja, dass sie allein im stande ist, Met.-Hb. zu bilden, wurde bereits erwähnt Auch unsere Versuche ergaben Belege dafür: Bei schwachen Paraldehydlösungen, die in der Kälte keine Met.-Hb.-Bildung mehr erzielten, trat diese sehr bald ein, als die Blutproben einer Temperatur von 37 ° im Brutofen ausgesetzt wurden.

Auch die Art des Blutes ist nicht gleichgültig. So soll nach v. Limbeck das Hundeblut vor dem Menschenblut durch grössere Veränderlichkeit ausgezeichnet sein, eine Angabe, die Dittrich bei seinen Versuchen bestätigt fand: Setzte er verdünnte Proben der beiden Blutarten einer Temperatur von 30—40 ° aus, so trat die Met.-Hb.-Bildung im

[1]) Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. VII. 1883. p. 366.

Hundeblut früher auf. Und während nach Fröhner[1]) das Pflanzenfresserblut eine grössere Disposition zur Hämolyse besitzt, sind zur Met.-Hb.-Bildung gerade die Carnivoren mehr geeignet, als die Herbivoren (Cahn[2]). Wir selbst haben Versuche mit Rinder- und Hundeblut angestellt, die auch ein verschiedenes Resultat ergaben. Darüber wird unten zu berichten sein.

Von Einfluss ist, nach Angaben Dittrichs, auch die Verdünnung des Blutes mit destilliertem Wasser, und zwar sind zwei Verdünnungsgrade zu unterscheiden. Setzt man, solange noch keine völlige Auslaugung aller roten Blutkörperchen eingetreten ist, destilliertes Wasser hinzu, so dass also eine noch ausgedehntere Hämolyse das Resultat ist, so wird, z. B. bei Einwirkung höherer Temperatur, die Met.-Hb.-Bildung befördert. Verdünnt man dagegen bereits vollkommen lackfarben gemachtes Blut, d. h. also eine reine Hämoglobinlösung noch weiter mit destilliertem Wasser, so ist dies für das Zustandekommen der Met.-Hb.-Bildung und für die Zeit ihres Eintrittes durchaus gleichgültig. Es erhellt hieraus, dass die Bedingungen für die Met.-Hb.-Bildung im Serum ungleich günstigere sind, als innerhalb der roten Blutkörperchen. Nach Dittrich liegt der Grund darin, dass, bei Einwirkung von Wärme, vielleicht der reichlichere Salzgehalt (speziell Kochsalz) des Serums nicht ohne Einfluss auf das verschiedene Verhalten des in den roten Blutkörperchen und des ausserhalb derselben befindlichen Farbstoffes ist, dass aber, wo es sich um Einwirkung chemischer Stoffe handelt, das in den roten Blutkörperchen enthaltene Hämoglobin gewissermassen durch deren Wand geschützt sei. Gelangen Met.-Hb. bildende Agentien ins Blut, so können sie auf die Stoffe des Serums sofort und unbehindert einwirken, auf die in den roten Blutkörperchen

[1]) Berliner klinische Wochenschrift. XXIV. Jahrg. Nr. 37.

[2]) Archiv für exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 24. 1887. p. 180 (cit. nach Kobert).

befindlichen aber nur, wenn sie diffusibel sind, oder aber, wenn sie gleichzeitig die Fähigkeit der Hämolyse besitzen.

§ 4.

Auch in den Gefässen des lebenden Körpers ist die Met.-Hb.-Bildung an gleiche Gesetze gebunden. Sie ist im Serum und innerhalb der roten Blutkörperchen möglich. Im ersteren natürlich nur unter Vorausgang von Hämolyse. Nach Lewin und Araki bildet dies die Regel. Der Nachweis des Met.-Hb. im Serum ist sehr schwierig, denn, wenn die Met.-Hb.-Bildung keine sehr rasche und exzessive ist, kommt es bei der ständigen Ausscheidung des Met.-Hbs. durch die Niere und in die Gewebe hinein, gar nicht zu einer so bedeutenden Anhäufung dieses Stoffes im Blute, dass er spektroskopisch nachweisbar wäre.

Findet die Met.-Hb.-Bildung dagegen in den roten Blutkörperchen statt, und dies bewirken die eigentlichen, nach Kobert die „primären" Met.-Hb.-Bildner, so soll (nach Dittrich) der Met.-Hb.-Nachweis viel leichter sein. Eine Angabe, die wir bei unseren, weiter unten mitzuteilenden Versuchen bestätigt sahen.

Infolge der Umwandlung des Oxyhämoglobins innerhalb der roten Blutkörperchen zu Met.-Hb. ist es nun keineswegs nötig, dass diese sekundär zu Grunde gehen, sondern es kann sehr wohl in ihnen eine Restitution des Hämoglobins eintreten. Auch unsere Versuche bestätigen diese Angaben Dittrichs. Wird jedoch die Met.-Hb.-Bildung eine exzessive, so wird dieser die vitale Thätigkeit der roten Blutkörperchen nicht entsprechend entgegenarbeiten können, d. h. eine Restitution unmöglich werden. Es kommt zum Verschwinden alles verfügbaren Hämoglobins und somit zur Erstickung (v. Limbeck), doch ist ein derartiger Exitus selten. In den meisten tödlich verlaufenden Fällen kommt, nach Dittrich, der Tod weniger durch Veränderung des Blutes, als durch die sonst noch vorhandene toxische Wirkung der Met.-Hb.-Gifte zu stande.

Aus dem Mitgeteilten ergibt sich — nebenbei bemerkt —, dass Met.-Hb. an und für sich nicht als ein giftiger Körper anzusehen ist. „Solange der Körper anderweitig über ausreichende Mittel für die nötige Sauerstoff-Zufuhr verfügt, hat seine Anwesenheit keinerlei ernste Bedeutung“ (Dittrich).

§ 5.

Um das über Met.-Hb. Gesagte zu vervollständigen, sind noch einige Angaben über den Nachweis des Met.-Hbs. nötig. Eine chemische Reaktion auf Met.-Hb. ist nicht bekannt. Man bedient sich zum Nachweis des Spektroskopes. Über das Met.-Hb.-Spektrum gingen oder gehen die Ansichten der einzelnen Autoren allerdings auseinander.

Nach Hoppe-Seyler[1]) zeigt das Met.-Hb. einen Absorptionsstreifen im Rot, zwischen den Fraunhofer'schen Linien C und D, der bei entsprechender Verdünnung zwei anderen, zwischen D und E auftretenden, Platz macht.

Nach Landois[2]) kommen dem Met.-Hb. vier Absorptionsstreifen zu, von denen jedoch nur der erste, zwischen C und D, deutlich ist.

Jäderholm[3]) und Bertin-Sans[4]) beschreiben ebenfalls vier Absorptionsstreifen: der schärfste sei der zwischen C und D.

Araki hält nur den zwischen C und D gelegenen Streifen für beweisend. Den zweiten und dritten Streifen der oben genannten Autoren führt er auf die Anwesenheit von Oxyhämoglobin zurück. Letzterer Ansicht treten Jäderholm und Bertin-Sans entgegen, und schliesslich unternahm auch Dittrich zur Klarstellung der Streitfrage eingehende Untersuchungen. Er kommt zu dem Resultat, dass das Met.-Hb.-

[1]) Physiologische Chemie. 1877. II. Teil. S. 392.

[2]) Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1891. S. 494.

[3]) Jäderholm, Zeitschrift für Biologie. Bd. 20. 1884. pag. 409.

[4]) Bertin-Sans, Compt. rend. de l'Acad. des sciences. Tom. 106. pag. 1203.

Spektrum nur einen charakterischen Streifen (zwischen C und D) besitzt und dass sich eine Verstärkung der Absorption rechts hinter D befinde, die den zweiten Met.-Hb.-Streifen anderer Untersucher entspricht. Die sonst noch beschriebenen Streifen III und IV hat Dittrich nicht beobachtet.

Fassen wir das Ergebnis der Untersuchungen dieser verschiedenen Autoren zusammen, so ergibt sich, dass Kontroversen noch über die Beschaffenheit des stärker gebrochenen Teils des Met.-Hb.-Spektrums bestehen, dass dagegen ziemlich übereinstimmend ein im Rot, zwischen C und D auftretender Absorptionsstreifen als besonders deutlich und charakteristisch beschrieben wird. Wir sahen demnach bei unseren Versuchen das Auftreten dieses Streifens im Spektrum als für Met.-Hb. beweisend an.

Auszuschliessen wäre nur das Hämatin in saurer Lösung, welches spektroskopisch keinen Unterschied vom Met.-Hb. zeigt. Sollte ein Zweifel darüber bestehen, welches Spektrum vorliegt, so kann zur Unterscheidung dienen, dass Met.-Hb. mit Schwefelammonium versetzt, in reduziertes Hämoglobin übergeht und der diesem entsprechende Absorptionsstreifen auftritt. Führt man dagegen die gleiche Reaktion mit Hämatin in saurer Lösung aus, so entstehen — etwas nach rechts von den Oxyhämoglobinstreifen verschoben — die beiden charakteristischen Streifen des reduzierten Hämatins von Stokes (= Hämochromogen von Hoppe-Seyler).[1])

Die hier in möglichster Kürze zusammengestellten Angaben, die wir über Met.-Hb. und Met.-Hb. bildende Gifte veröffentlicht fanden, bildeten die Grundlagen für unsere Untersuchungen über die Wirkung einiger Aldehyde auf Blut.

§ 6.

Was nun die chemischen Eigenschaften der Aldehyde betrifft, so ist zu sagen, dass sie eine Mittelstellung zwischen

[1]) cit. nach Kobert, Lehrbuch d. Intox. 1893. pag. 193.

einem primären Alkohol und der zugehörigen Karbonsäure einnehmen (Krafft)[1]). Aus dem ersteren entstehen sie durch Oxydation, indem der neue Sauerstoff an dasjenige Kohlenstoffatom des Alkohols tritt, welches schon Sauerstoff in Form von Hydroxyl (OH) trägt. So entsteht die charakteristische Aldehydgruppe: . Aus den Säuren ist ihre Entstehung durch Reduktion bekannt.

Den Aldehyd kann man, diesem doppelten Ausgangspunkte zufolge, sowohl nach dem Namen der entsprechenden Säure, wie nach dem des verwandten primären Alkohols benennen (Krafft).

Die Aldehyde sind ausgezeichnet durch eine ungemein grosse Reaktionsfähigkeit und Unbeständigkeit. So werden sie, langsam schon an der Luft, leichter z. B. durch Chromsäure, zu den korrespondierenden Säuren oxydiert. Dieser grossen Affinität zu Sauerstoff verdanken sie ihre reduzierende Wirkung.

Umgekehrt führt die Reduktion der Aldehyde, z. B. mit Natriumamalgam zu den primären Alkoholen, aus denen sie durch Oxydation entstehen.

Weitere Eigentümlichkeiten der Aldehyde sind ihre Substitutionsfähigkeit durch Chlor und Brom und ihre Neigung, sich zu polymerisieren. Diesen Vorgängen verdanken z. B. das Chloral und der Paraldehyd ihre Entstehung.

Hinsichtlich ihrer Wirkung auf den menschlichen und tierischen Organismus sagt Kunkel,[2]) dass sie zu den giftigsten unter den einfachen Verbindungen der Fettreihe gehören. Örtlich bewirken sie starke Reizung, resorptiv Lähmung des Zentralnervensystems, besonders scheint die Atmung affiziert.

Hinsichtlich ihrer Wirkung auf Blut wurden von uns die nachstehend mitgeteilten Versuche ausgeführt.

[1]) Krafft, Organische Chemie. 1901. pag. 117.

[2]) Handbuch der Tox. 1899. I. Hälfte. pag. 460.

Eigene Untersuchungen.

§ 7.

Die Ausführung unserer Versuche war derartig, dass wir 1 ccm des defibrinierten Blutes mit 25 ccm der betreffenden in physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Aldehydlösung im Reagensglase versetzten. Waren wir bei der spektroskopischen Untersuchung der Blutproben im Reagensglas hinsichtlich der Anwesenheit von Met.-Hb. nicht ganz sicher, so füllten wir die betreffenden Blutmischungen in ein schmales Glasgefäss mit parallelen Wänden, welches einen exakteren Met.-Hb.-Nachweis ermöglichte.

I. Untersuchung der Wirkung des Formaldehyds auf Rinderblut.

Formaldehyd, HCOH, der Aldehyd der Ameisensäure, ist ein gasförmiger Körper, der im Handel in 35%iger Lösung geführt wird.

Seine Giftwirkung auf höhere Tiere ist, nach Kunkel, gering. Die Symptome sind: „Starke örtliche Reizung, klonische Krämpfe und Opisthotonus—Coma. Dabei irreguläre, beschleunigte Atmung — Tod in Asphyxie.

Wir stellten unsere Versuche mit den in der folgenden Tabelle angegebenen Lösungen an:

Formol	Hämolyse	Met.-Hb.-Bildung	Eiweiss-Fällung
10%	+ nach ½ Min.	+ nach ½ Min.	+ nach 15 Min.
5%	+ nach ca. 4 Min.	+ nach ca. 4 Min.	+ nach ca. 1 St.
4%	+ nach ca. 7 Min.	+ nach ca. 7 Min.	—
3%	+ nach ca. 10 Min.	+ nach ca. 10 Min.	—
2,5%	+ nach ca. 15 Min.	+ nach ca. 15 Min.	—
2%	+ nach ca. 1 St.	+	—
1%	+ nach ca. 1½ St.	—	—
0,5%	—	—	—

Die Wirkung, die, wie ersichtlich, sich nach Zusatz der konzentrierten Lösungen sehr bald zeigte, war Hämolyse und

Met.-Hb.-Bildung. Beide Wirkungen traten bei den einzelnen Blutproben scheinbar gleichzeitig auf und zwar setzten sie um so später ein, je verdünnter die zugesetzte Lösung war. Die untere Grenze für die Hämolyse bildete die 2%ige, für die Met.-Hb.-Bildung die 2%ige Lösung. Erst später trat als dritte Wirkung der 10% und 5%igen Lösung eine Fällung der Blut-Eiweisskörper auf. In den mit den schwächeren Lösungen versetzten Proben war diese nicht mehr zu erkennen.

II. Untersuchung der Wirkung des Acetaldehyds auf Rinderblut.

Acetaldehyd, CH_3COH, ist eine farblose, sehr unbeständige und erstickend riechende Flüssigkeit, die an der Luft unter Sauerstoff-Aufnahme langsam in Essigsäure übergeht.

Örtlich wirkt Aldehyd, nach Kunkel, auf Schleimhäute ätzend. Einatmen seiner Dämpfe erzeugt Husten, Erstickungsgefühl, ja Stickanfälle. Nach längerer Einatmung sieht man bei Tieren zunächst ein Erregungsstadium, darauf völlige Anästhesie eintreten. Während dieser: Abnahme der Respiration, Asphyxie, Erstickung.

Bei unseren Untersuchungen wurden im allgemeinen gleiche Konzentrationen angewandt, wie beim Formol. Das Resultat zeigt folgende Tabelle:

Acetaldehyd	Hämolyse	Met.-Hb.-Bildung	Eiweiss-Fällung
5%	totale sofort	+ sofort	+ nach ca. 12 St.
2,5%	totale nach ca. 1 Min.	+ nach 30 Min.	+
2%	totale	+ nach ca. 40 Min.	+ sehr gering
1,5%	totale nach ca. 10 Min.	+ nach ca. 45 Min.	—
1%	totale nach 25 Min.	+ nach ca. 2 St.	—
0,5%	intensive partielle	—	—
0,25%	partielle	—	—
0,1%	schwache partielle	—	—
0,05%	sehr schwache partielle	—	—
0,025%	partielle nur eben angedeutet	—	—
0,01%	—	—	—

Aus vorstehender Tabelle ist zu ersehen, dass nach Zusatz der 5 %igen Lösung sofort totale Hämolyse und Met.-Hb. auftrat. Letzteres war jedoch nur sehr kurze Zeit nachzuweisen. Mach kaum fünf Minuten verschwand im Spektrum der Met.-Hb.-Streifen, um einer breiten, von Violett bis zu der Stelle des normalen Met.-Hb.-Streifens reichenden Trübung Platz zu machen. Ein Beweis jedenfalls für ein schnelles Weiterschreiten der Zerseztungen im Blute. Über die Natur derselben wurden von uns keine Untersuchungen angestellt.

Die gleichen Veränderungen wurden durch Zusatz einer 2,5 %, 2 %, 1,5 % und 1 %igen Lösung bewirkt: Hämolyse und Met.-Hb.-Bildung. Nur dauerte es, proportional der Zunahme der Verdünnung, entsprechend länger, bis diese Wirkungen einsetzten. Blutproben, die mit schwächeren, als 1 %igen Lösungen versetzt wurden, zeigten keine Met.-Hb.-Bildung mehr. Hämolyse trat noch eben in einer 0,025 %igen Lösung ein.

Die dritte Wirkung, die Eiweiss-Fällung, wurde erst nach ca. zwölf Stunden und nur in den mit 3 %, 2,5 % und 2 %igen Lösungen versetzten Proben gefunden.

III. Untersuchung der Wirkung des Propylaldehyds auf Rinderblut.

Propylaldehyd, C_2H_5COH, ist eine leicht bewegliche, flüchtige und erstickend riechende Flüssigkeit, von relativ guter Löslichkeit in Wasser.

Über die Wirkung dieses Aldehyds auf den Tierkörper, habe ich keine Angaben gefunden.

Das Resultat unserer Versuche mit Propylaldehyd sind aus folgender Tabelle zu ersehen:

Propyl-aldehyd	Hämolyse	Met.-Hb.-Bildung	Eiweiss-Fällung
5 %	totale sofort	Eintritt nach 15 Min. Weggang nach 3 St.	+ nach 20 Min.
4 %	totale nach 3 Min.	+ nach 15 Min.	+ nach 45 Min.
2,5 %	totale nach 20 Min.	+ nach 25 Min.	—
2 %	totale nach 30 Min.	+ nach 45 Min.	—
1 %	totale nach 4 St.	+ nach ca. 4 St.	—
0,5 %	starke partielle	—	—
0,25 %	partielle	—	—
0,1 %	schwache partielle	—	—
0,05 %	schwache partielle	—	—
0,025 %	partielle eben angedeutet	—	—
0,01 %	—	—	—

Die Tabelle zeigt, dass Met.-Hb.-Bildung noch von 1 %igen Lösungen, allerdings erst nach vier Stunden, erreicht wurde. Nach Zusatz von 5%igen Lösungen trat dieselbe breits nach ca. 15 Minuten auf, doch ging die Zersetzung, wie es schien, bald weiter, da schon nach ca. drei Stunden kein Met.-Hb.-Streifen mehr zu erkennen war. Die Hämolyse ging auch bei diesem Aldehyd weiter herunter. Die untere Grenze für die totale bildete die 1 %ige, für die partielle die 0,025 %ige Lösung. Eiweiss-Fällung trat nur nach Zusatz der 5 %- und 4 %igen Lösung ein.

Hier mag erwähnt werden, dass wir auch mit Caprylaldehyd, $C_7H_{15}COH$, Versuche anstellen wollten, dass uns aber dessen geringe Löslichkeit in 0,6 %iger Kochsalzlösung nötigte, von unserem Vorhaben abzustehen.

IV. Untersuchung der Wirkung des Chloralhydrats auf Rinderblut.

Chloral, CCl_3COH, der Aldehyd der Trichloressigsäure, verbindet sich mit Wasser zu Chloralhydrat, welches farblose Krystalle von eigentümlichem Geruch bildet.

Die hypnotische Wirkung des Chloralhydrats wurde früher auf Zerlegung des Chlorals zu Chloroform durch das Blutalkali zurückgeführt, doch hat dies im Organismus noch nicht nachgewiesen werden können. Dagegen kann, nach Kunkel, Hämoglobinämie durch Chloral bewirkt werden. Das gleiche konstatierten Stühler und Pelman (cit. nach Rehm)[1]) und Kruskal (cit. nach Kobert), während, nach Hermann, Chloral die roten Blutkörperchen nur insoweit verändert, als es dieselben quellen und blasser werden lässt.

Auch Rehm[1]) gibt die Hämolyse nicht unbedingt zu, derselbe sagt: „Chloral löst die roten Blutkörperchen nicht wie Chloroform auf, wohl aber verursacht es eine Quellung und, bei Hunden in die Venen gespritzt, verändert es die Form der Blutkörperchen."

Über unsere Versuche mit Chloralhydrat ist zu sagen, dass sich die Hämolyse, die nach Zusatz der konzentrierten Lösungen sofort, nach Zusatz der schwächeren, dagegen erst nach Stunden auftrat, in nichts von der bei den anderen Aldehyden konstatierten unterschied.

Es scheint uns somit das Chloralhydrat die Fähigkeit, in vitro die roten Blutkörperchen aufzulösen, thatsächlich zu besitzen.

Die Met.-Hb. bildende Wirkung des Choralhydrats ist dagegen viel geringer, als bei seinen chemischen Verwandten. Dieselbe setzte erst nach circa zehn Stunden ein und erreichte bereits bei der 5 %igen Lösung ihre untere Grenze.

Eiweiss-Fällung wurde auch durch Chloralhydrat bewirkt, aber auch nur bei höherer Konzentration dieses Stoffes.

---

[1]) Arch. f. Psych. Bd. XVII. 1886. pag. 36.

Tabelle der Chloralhydrat-Wirkung.

Chloral-hydrat	Hämolyse	Met.-Hb.-Bildung	Eiweiss-Fällung
10 %	+ sofort	+	+ nach ca. 1 St.
9 %	+ sofort	+	+
8 %	+ sofort	+	+
7 %	+ nach ½ Min.	+ nach ca. 10 St.	—
6 %	+ nach ¾ Min.	+	—
5 %	+ nach ca. 2 Min.	+	—
2 %	+ nach ca. 2—3 St.	—	—
0,5 %	+	—	—
0,2 %	—	—	—

V. Untersuchung der Wirkung des Paraldehyds auf Rinderblut.

Paraldehyd, 3 (CH_3COH), eine farblose Flüssigkeit, ist eine polymere Modifikation des Acetaldehyds und entsteht, wie angenommen wird, durch Verdichtung dreier Moleküle desselben.

Paraldehyd findet als Hypnotikum vielfache Anwendung. Nach v. Tappeiner[1]) erzeugt er beim Menschen in Gaben von 3—6 gr. „unter Voraufgang eines Erregungsstadiums einen andauernden Schlaf ohne wesentliche Veränderung von Atmung und Kreislauf". Sehr grosse Gaben bewirken Exitus letalis durch Respirationslähmung (Kunkel).

Unseren Untersuchungen zufolge ergibt sich, dass auch die Wirkung des Paraldehyds auf das Blut eine dreifache ist: Hämolyse, Met.-Hb.-Bildung und Eiweiss-Fällung. Während die erstere von nahezu allen Lösungen (bis 0,02 %) erreicht wurde, scheint die letztere eine Eigenschaft nur der höheren Konzentrationen zu sein. Sie wurde noch konstatiert nach Zusatz von 1 %iger Lösung und trat durchschnittlich erst nach zwei- bis dreistündigem Stehen auf. Die Met.-Hb.-

[1]) Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1899. pag. 176.

Bildung erreichte in der mit einer 0,1 %igen Lösung versetzten Probe ihre untere Grenze. Sie trat um so schneller ein, je konzentrierter die zugesetzte Lösung war, so war nach Zusatz einer 2,5 %igen Lösung sofort, nach Zusatz einer 0,1 %igen in der Kälte überhaupt keine Met.-Hb.-Bildung mehr nachweisbar. In letzterer Probe trat sie jedoch nach circa zwölfstündigem Einwirken einer Temperatur von 37° im Brutofen noch ein. Hinsichtlich der Beständigkeit des gebildeten Met.-Hb's. ist zu sagen, dass in den mit stärkeren Lösungen versetzten Blutproben der Nachweis des Met.-Hb's. sehr bald nicht mehr möglich war, während die schwächeren Lösungen diese weitergehende Zersetzung nicht erkennen liessen.

In der folgenden Tabelle haben wir die Wirkung jeder angewandten Lösung angegeben.

Tabelle der Paraldehyd-Wirkung.

Paraldehyd	Hämolyse	Met.-Hb.-Bildung	Eiweiss-Fällung
2,5 %	+ sofort	+ sofort. Weggang nach 5 Min.	+ nach ca. 3/4 St.
1 %	+ fast sofort	+ nach 1/2 Min.	+ nach ca. 3 St.
0,5 %	+	+ nach 6 Min.	—
0,2 %	+	+ nach 55 Min.	—
0,1 %	+	+ nach 12 St. im Brutofen (37°)	—
0,07 %	+	—	—
0,05 %	+	—	—
0,04 %	+ nach 2 St. im Brutofen (37°)	—	—
0,02 %		—	—
0,01 %	—	—	—

§ 8.

Bei unseren Versuchen mit Paraldehyd drängte sich uns die Frage auf: Findet die Met.-Hb.-Bildung erst nach der Hämolyse statt, also im Serum, oder tritt sie unabhängig von der Hämolyse in den roten Blutkörperchen auf?

Um auf diese Frage, wenn möglich, die Antwort zu finden, wurden zum Zweck einer isolierten Untersuchung von roten Blutkörperchen und Serum, mit verschieden prozentigen Paraldehydlösungen versetzte Blutproben centrifugiert.

Befund nach dem Centrifugieren.

Paraldehyd	Überstehende Flüssigkeit	Bodensatz
3 % u. 2 %	braun, Met.-Hb.	reichlich, grünlich-braun, keine roten Blutkörperchen
1 %	braun, Met.-Hb.	gering, grünlich-braun, vereinzelte rote Blutkörperchen
0,5 %	schwach braun, Met.-Hb.	kein Bodensatz
0,3 %	sehr schwach braun, Met.-Hb.	gering, rot (rote Blutkörperchen), kein Met.-Hb.
0,1 %	rot, kein Met.-Hb.	reichlich, rot (rote Blutkörperchen), kein Met.-Hb.

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass die mit den drei konzentrierten Lösungen versetzten Blutproben starke Methämoglobinämie zeigten. Am Grunde dieser sonst völlig klaren Lösungen sah man einen flockigen, grünlich-braunen Niederschlag, der, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, in dem mit der 3 %igen und 2 %igen Lösung versetzten Blute lediglich aus Blutschatten und einzelnen Leucocyten bestand. Der Niederschlag in der 1 %igen Lösung zeigte die gleiche Zusammensetzung, nur traten auch ganz vereinzelt rote Blutkörperchen auf, welche sogenannte „Morgensternform“ angenommen hatten. Auch in den 0,5 % und 0,3 %igen Lösungen war Methämoglobinämie aufgetreten. Der Bodensatz dagegen fehlte in der ersteren vollkommen, in der letzteren war er in geringer Menge vorhanden, aber von roter Farbe Farbe und, wie sich mikroskopisch ergab, aus zum Teil unveränderten, zum Teil in ihrer Form veränderten (Stachelformen) roten Blutkörperchen bestehend.

Diese, mit der 0,3 %igen Paraldehyd-Lösung versetzte Blutprobe, in der sich also ein Teil der roten Blutkörperchen als bereits seines Farbstoffes, unter (nachträglicher?) Umwandlung desselben in Met.-Hb., beraubt erwies, der andere Teil dagegen den erwähnten roten Niederschlag am Boden des Gefässes bildete, diese Probe schien ganz besonders geeignet, bei ihr die Untersuchung über den Ort der Met.-Hb.-Bildung anzustellen. Denn, würde es gelingen, in dem Niederschlag der roten Blutkörperchen Met.-Hb. nachzuweisen, so wäre feststehend, dass dessen Bildung bereits innerhalb der roten Blutkörperchen erfolgt, würde aber der Versuch negativ ausfallen, so wäre der Gegenbeweis erbracht und zugleich der Beweis, dass zur Met.-Hb.-Bildung zunächst eine Auslaugung der roten Blutkörperchen erforderlich war.

Zur Ausführung genannter Untersuchung wurde, zwecks völliger Entfernung des an den roten Blutkörperchen noch eventuell haftenden Paraldehyds und somit der Verhütung einer Nachwirkung dieses Giftes, in der Centrifugiermaschine eine mehrmalige Waschung der roten Blutkörperchen mit 0,6 %iger Kochsalzlösung vorgenommen, darauf die obenstehende Kochsalzlösung abgegossen und der Blutkörperchen-Niederschlag mit destilliertem Wasser ausgezogen. Die sich sofort rötende, wässrige Lösung wurde spektroskopisch auf Met.-Hb. untersucht. Der Versuch fiel negativ aus. Damit ist — für die Versuche mit Rinderblut in vitro — der Beweis erbracht, dass die Met.-Hb.-Bildung erst der sekundäre Vorgang, der primäre dagegen die Hämolyse ist.

Dieser Beweis fand eine Bestätigung durch das Verhalten der mit einer 0,1 %igen Lösung versetzten Blutprobe. In dieser sah man nach dem Centrifugieren die überstehende Flüssigkeit rot gefärbt, in der sich kein Met.-Hb. nachweisen liess. Hier war also Hämoglobinämie bereits eingetreten, die

erst nach zwölf Stunden zu erwartende (cf. pag. 23) Met.-Hb.-Bildung dagegen noch nicht.

§ 9.

Untersuchung des Paraldehyds, Formols und Chloralhydrats in ihrer Wirkung auf Hundeblut.

Da nach Dittrich auch die Art des Blutes, hinsichtlich der Tierspezies, für das Zustandekommen der Met.-Hb.-Bildung nicht gleichgültig ist, beschlossen wir, die Wirkung des Paraldehyds, des Chloralhydrats und des Formols auf Hundeblut — zunächst in vitro — festzustellen.

Wir entnahmen zu dem Zweck aus der Cruralvene eines Hundes eine für alle beabsichtigten Versuche genügend erscheinende Blutmenge, defibrinierten und colierten dieselbe und stellten unsere Untersuchungen in gleicher Weise und mit prozentuarisch gleichen Lösungen an, wie beim Rinderblut.

Das sich ergebende Resultat lässt sich kurz folgendermassen zusammenfassen:

Die Aldehyde veränderten das Hundeblut in gleicher Weise, wie das Rinderblut, d. h. es trat sowohl Hämolyse, wie Met.-Hb.-Bildung, wie Eiweiss-Fällung auf.

Bezüglich der Konzentration der Aldehydlösung, die zur Erreichung dieser drei Wirkungen nötig waren, ist zu sagen, dass die Met.-Hb.-Bildung im Hundeblut von prozentuarisch gleichen Lösungen erreicht wurde, wie im Rinderblut, dass dagegen das Zustandekommen der Hämolyse im Hundeblut durchgehends höher konzentrierte Lösungen erforderte, als im Rinderblut. In der Eiweiss-Fällung konnte keine ausgesprochene Steigerung oder Verminderung der im Rinderblut konstatierten gegenüber wahrgenommen werden.

Zum Zweck der Übersicht folgt eine tabellarische Zusammenstellung der schwächsten Lösungen der drei Stoffe,

die als untere Grenze für die Auslösung der bekannten drei Wirkungen in den beiden Blutarten anzusehen sind.

	Rinderblut			Hundeblut		
	Es trat noch ein:			Es trat noch ein:		
	Hämolyse bei	Met.-Hb.-Bild. bei	Eiw.-Fäll. bei	Hämolyse bei	Met.-Hb.-Bild. bei	Eiw.-Fäll. bei
Paraldehyd . .	0,02 %	0,1 %	1,0 %	0,2 %	0,2 %	0,5 %
Chloralhydrat .	0,5 %	5 %	8 %	2 %	2 %	es kamen keine höheren Konzentr. zur Verwend.
Formol . . .	1 %	2 %	5 %	3 %	3 %	2,5 %

§ 10.

Untersuchung der Blutwirkung des Paraldehyds im Tierkörper.

Erst nach Ausführung des nachstehend beschriebenen Versuches fanden wir bei näherer Durchsicht der Litteratur Angaben Fröhners[1]) über Versuche mit Paraldehyd bei Pferd und Hund, die hier in Kürze mitgeteilt werden müssen.

Fröhners Versuche ergaben, dass beim Pferde bereits in Dosen, die noch gar keine Hypnose erzeugen, die roten Blutkörperchen angegriffen werden (Hämoglobinämie) und Methämoglobinämie eintritt. Die Untersuchungen wurden im Harn des Pferdes angestellt.

Bei zwei Hunden, denen Fröhner eine tödliche Dosis per os einverleibte, ergaben die in verschiedenen Zeiträumen ausgeführten Harnuntersuchungen kein Met-Hb. Blutproben, die Fröhner von Zeit zu Zeit dem Tier entnahm, zeigten Poikilocytose, d. h. die roten Blutkörperchen hatten ähnliche unregelmässige Formen angenommen, wie sie bei der perniciösen Anämie auftreten. Dagegen konnte Fröhner Hämoglobinämie oder Met-Hb.-Bildung nicht nachweisen.

[1]) Berliner klin. Wochenschr. XXIV. Jahrg. Nr. 37. pag. 685.

Unser Resultat war ein anderes, desgleichen die Ausführung unseres Versuches, und soll daher dieser hier mitgeteilt werden.

Unser Hund wog 6400 gr, daraus berechnet sich eine Blutmenge von 490 gr. Da die Met-Hb.-Bildung bei den Versuchen im Reagensglas durch 1 %ige Paraldehyd-Lösungen fast sofort bewirkt wurde, versuchten wir das Gesamthundeblut gleichsam zu einer 1 %igen Paraldehyd-Lösung zu machen, d. h. wir infundierten, der Blutmenge von 490 gr entsprechend, 4,9 gr Paraldehyd, in 100 ccm 0,6 %iger Kochsalzlösung gelöst, in die Cruralvene. Dieser Flüssigkeitszuwachs von 100 ccm darf deshalb wohl als obige Berechnung nicht störend angesehen werden, weil voraussichtlich die als Lösemittel benützte physiologische Kochsalzlösung sehr schnell die Blutbahn wieder verlässt.

Nach 15 Minuten wurde der Cruralvene des Hundes Blut entnommen und in dem schokoladebraunen Blute spektroskopisch Met-Hb. nachgewiesen. Ob das Met-Hb. in den Blutkörperchen oder im Serum sass, wurde hierbei nicht konstatiert.

Als nach drei Viertelstunden eine weitere Blutentnahme aus der V. jugularis vorgenommen wurde, zeigte sich in dieser ebenfalls der Met-Hb.-Streifen, aber schwach. Das Met-Hb. hatte seinen Sitz in den Blutkörperchen, denn das Serum des mit 0,6 %iger Kochsalzlösung verdünnten und centrifugierten Blutes blieb farblos. Nach ganz kurzer Zeit war übrigens in dieser spektroskopisch untersuchten Blutprobe der Met.-Hb.-Streifen wieder verschwunden.

Bei einer weiteren, nach 1 1/4 Stunden vorgenommenen Blutentnahme aus der V. jugularis konnte kein Met-Hb. mehr nachgewiesen werden.

Nach geraumer Zeit wurde nun in die Bauchhöhle die doppelte Menge Paraldehyd (9,8 gr) injiziert, und zwar wiederum

in 4,9 %iger Lösung. Die Atmung wurde alsbald oberflächlich und kam nach circa 15 Minuten zum Stillstand. Sofortige Eröffnung des Brustkorbes zeigte die Organe schokoladebraun verfärbt. Das Herz wurde mit einem Schnitt herausgenommen und sein Inhalt in ein bereitstehendes Schälchen mit physiologischer Kochsalzlösung entleert. Obwohl nun die spektroskopische Untersuchung möglichst beeilt wurde, verschwand die braune Farbe des Blutes gewissermassen unter unseren Augen und es konnte kein Met.-Hb.-Streifen mehr nachgewiesen werden.

Das Serum des centrifugierten Blutes war farblos; daraus ist zu schliessen, dass, im Gegensatz zu den Versuchen im Reagensglas, keine Hämolyse der Met.-Hb.-Bildung voraufging, sondern dass letztere in den roten Blutkörperchen stattfand.

Wir haben uns andererseits auch von der Richtigkeit der Angaben Dittrichs überzeugen können, dass es, zumal bei Verdünnung des Blutes mit 0,6 %iger Kochsalzlösung, sehr wohl zu einer, und zwar sehr schnell erfolgenden Rekonstitution des in den roten Blutkörperchen entstandenen Met.-Hb.'s zu Oxyhämoglobin kommen kann, ohne dass die letzteren einem Zerfall anheimfielen.

Wenn das Ergebnis unseres Versuches anders, als das von Fröhner mitgeteilte ausfiel, so liegt der Grund zum Teil wohl darin, dass wir den Aldehyd nicht per os (wie Fröhner es that), sondern intravenös dem Tiere einverleibten. Es ist daher anzunehmen, dass in unserem Falle eine grössere Menge von Paraldehyd auf einmal in die Blutbahn gelangte und eine dementsprechend intensivere Paraldehyd-Wirkung ausgelöst werden konnte.

Andererseits sahen wir bei der zweiten Art der Darreichung des Paraldehyds (intraperitoneale Injektion), dass die Rückbildung des Methämoglobins in Oxyhämoglobin (besonders in physiologischer Kochsalzlösung) sich so schnell vollzog,

dass schon nach einer Minute kein Met.-Hb. mehr nachweisbar war. Es wäre also denkbar, dass bei Fröhner die Spanne Zeit zwischen der Blutentnahme und der spektroskopischen Untersuchung zur Restitution des Met.-Hb.'s zu Oxyhämoglobin genügt hat.

Aus dieser Arbeit geht wohl mit Wahrscheinlichkeit hervor, dass die Aldehyde Met.-Hb. bildende Gifte sind. Ein abschliessendes Urteil wird man sich erst dann bilden können, wenn auch andere Aldehyde — z. B. die aromatischen — einer Untersuchung unterzogen worden sind.

Herrn Professor Dr. von Tappeiner bitte ich, für die Überlassung des Themas und für die gütigen Ratschläge bei Behandlung desselben meinen verbindlichsten Dank entgegenzunehmen.

Nicht minder fühle ich mich Herrn Privatdozenten Dr. Jodlbauer für seine liebenswürdige und thatkräftige Unterstützung bei Ausführung dieser Arbeit zu grossem Danke verpflichtet.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 8. April 1875 zu Braunschweig als Sohn des Kaufmannes Hermann Breustedt und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Löhr. Nach $3^1/_2$ jährigem Besuch der heimatlichen Bürgerschule und zehnjährigem Besuch des Herzoglichen Neuen Gymnasiums zu Braunschweig, bezog ich im Herbst 1894, mit dem Reifezeugnis versehen, die Universität Tübingen, um — an der Universität als stud. phil. inskribiert — zunächst meiner einjährigen Dienstpflicht zu genügen. Im Herbst 1895 nach Leipzig übergesiedelt, vertauschte ich Ostern 1896 das Studium der Philologie mit dem der Medizin. Ostern 1897 wandte ich mich nach Würzburg, wo ich im Frühjahr 1898 das Tentamen physicum bestand. Seit Ostern 1898 lag ich meinen Studien in München ob, die im Juni d. J. durch die ärztliche Approbationsprüfung ihren Abschluss fanden.

Carl Breustedt.